被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 [a]	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
小腸穿孔	小腸穿孔	2018 年 9 月 3 日/ 525 日	400 mg/日/ 3 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、30 歳の白人男性で、体重は 83.0 kg、BMI は 27.4 kg/m^2、10 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は片頭痛、背部痛及び頚部痛であった。

本被験者は、2017 年 3 月 28 日に本治験に組み入れられ、2017 年 3 月 28 日にラコサミド 400 mg/日で投与を開始した。被験者は本治験を継続した。

小腸穿孔（CIOMS# 2018041039）：

2018 年 8 月 28 日、被験者は腹痛を発現し、救急処置室に入院した。治療薬として ketorolac、paracetamol、hydromorphone、ketorolac tromethamine、morphine 及び Procet が投与され、帰宅した。2018 年 9 月 3 日、被験者は疼痛増悪のため、救急治療室を受診した。腹部 CT 検査で、小さな線形の高吸収域が認められ、右下四半部の小腸壁に骨片が貫通していると考えられた。同日、小腸穿孔と診断され、被験者は試験開腹術のため入院した。2018 年 9 月 4 日、試験開腹術が行われた。穿刺された小腸を確認したところ、腸内にバーベキューブラシの 2 本のリイヤーがあり、腹腔鏡下手術で 1 本のワイヤー（バーベキューブラシ）による穿孔が認められた。治療薬として calcium carbonate、docusate、iopamidol、ondansetron、piperacillin、sodium chloride、bupivacaine、cefazolin、midazolam、rocuronium、ciprofloxacin 及び metronidazole が投与された。同日の夕又は翌日（2018 年 9 月 5 日）の朝に退院が予定された。小腸穿孔の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 525 日間服用していた。なお、小腸穿孔の発現時の併用抗てんかん薬は topiramate 及び valproate で、その他の併用薬は naproxen であった。更に、小腸穿孔の発現日と同日に temazepam、hydromorphone、ketorolac、morphine、methylsulfate 及び Procet が投与された。

2018 年 8 月 20 日、被験者は非重篤な腹痛及び下痢を発現した。腹痛の治療薬として paracetamol、ketorolac、hydromorphone、ketorolac tromethamine、morphine 及び Procet が投与された。2018 年 9 月 5 日、下痢は消失した。2018 年 9 月 10 日、腹痛は消失した。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と評価された。

2018 年 9 月 3 日、被験者は小腸穿孔の発現日と同日に、非重篤な不眠症及び前立腺腫大を発現した。不眠症の治療薬として temazepam、前立腺腫大の治療薬として tamsulosin が投与された。2018 年 9 月 5 日、不眠症は消失した。第 2 回データカットオフ時点で、前立腺腫大は未消失であった。治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と評価された。

2018 年 9 月 5 日、被験者は非重篤な過敏症（Flomax へのアレルギー）を発現した。第 2 回データカットオフ時点で、過敏症は未消失であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 [a]	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
末梢性虚血	急性両側肢虚血	2017 年 11 月 23 日/ 844 日	該当せず/ 78 日間	高度/ 関連なし	回復/ 該当せず

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、51 歳の白人女性で、体重は 76.2 kg、BMI は 36.7 kg/m^2、24 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は全歯欠損者、糖尿病、閉経、手首関節骨折及び高コレステロール血症であった。

本被験者は、2015 年 8 月 3 日に本治験に組み入れられ、2015 年 8 月 3 日にラコサミド 800 mg/日で投与を開始した。被験者は、治験実施計画書からの逸脱のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2017 年 11 月 1 日、最終来院日は 2018 年 2 月 8 日であった。

末梢性虚血（CIOMS# 2017051293）：

被験者は全歯欠損者で、高血圧、痙攣発作及び卵管閉塞の既往歴があり、喫煙者（ヘビースモーカー）であった。2017 年 11 月 23 日、被験者は右脚に重度な疼痛を発現した。2017 年 11 月 24 日、被験者は左足に疼痛を発現し、歩行不能であった。2017 年 12 月 1 日、被験者は救急処置室を受診した。これまでの経緯から、両下肢の疼痛を突然発現したと診断された。疼痛は発現から 1 週間で右脚より左脚が強くなり、歩行に伴い悪化した。被験者は救急処置室で重篤な四肢虚血と診断され、集中治療室に入院した。被験者は両下肢の先端にしびれ感があり、特に右脚に冷感を認めた。被験者には、高血圧及びコントロール不良の糖尿病の既往歴があった。更に、右脚と比べて左脚により強い跛行痛を入院の約 1 週間前に認めていたことが判明した。心房細動及び直近の外傷の既往歴はなかった。

入院中の身体所見では、被験者の足又は膝窩動脈に触知可能な脈は認められず、右大腿部の脈が 2+、左大腿部の脈が 1+であった。臨床検査の結果（単位及び基準範囲の報告なし）は、グルコースが 424、総蛋白が 7.1、アルブミンが 2.9、Dilantin 濃度が 4.9、ヘモグロビンが 11.6、ヘマトクリットが 35.8、血小板数が 346、白血球数が 8.9、プロトロンビン時間国際標準比が 1、部分トロンボプラスチン時間が 23.6、カリウムが 4.5、尿素窒素が 9、クレアチニンが 0.7 であった。静脈内投与による治療が開始され、大動脈血栓切除術が予定された。被験者のバイタルサインは、体温が 37.1℃、脈拍数が 94 bpm、呼吸数が 15 bpm、血圧が 106/56 mmHg であり、洞調律（S1、S2）であった。被験者の腹部は柔らかく、臓器肥大症及び腫瘤は認められなかった。被験者の四肢の先端に浮腫は認められなかった。左脚の前側の脈は 3+、右脚の脈は触知できず、ドップラー検査のみで検知できた。同日、下肢血管超音波検査の末梢心房評価で右脚に遠位単相波形を認め、小血管疾患が疑われた。左中腿部から左足に認められた単相波形は、遠位の小血管疾患又は多病巣疾患を表す可能性があり、左後脛骨動脈に塞栓が認められた。全般的に、両四肢の動脈不全が認められ、右脚よりも左脚が悪かった。2017 年 12 月 2 日、被験者は、遠位腹部大動脈、両側総腸骨動脈、両側膝窩動脈、両側前及び後脛骨動脈、並びに、特に両足への血流を妨げる腓骨動脈の急性又は亜急性血

栓と診断された。遠位腹部大動脈の約 75%が大動脈腸骨動脈分岐部の血栓によって塞がれていた。被験者は、腹部大動脈、並びに左右総腸骨、膝窩、前脛骨、後脛骨及び腓骨動脈の血管内薬力学的血栓切除、左膝窩及び後脛骨の血栓に対する組織プラスミノーゲン活性化因子の動脈内直接注入（左右の膝窩動脈から後脛骨動脈に McNamara 血栓溶解カテーテルを延長留置）を含む複数の治療を受けた。更に、被験者は大動脈造影及び両側腸骨血管造影を受けた。

2017 年 12 月 3 日、被験者は右前脛骨、足背、足裏、及び後脛骨動脈の血管形成術を受けた。血栓を更に溶解するため、右足に組織プラスミノーゲンが投与された。両四肢に留置されていた血栓溶解カテーテルは抜去された。右下肢への血流が認められた。覆いが外され、切開された左右の総大腿骨動脈を 8-French Angio-Seal で止血した。術後診断には、広範囲の大動脈両側腸骨動脈血栓、両膝窩から足の間の血栓、対象となった全ての血管の血管内薬力学的血栓切除後の状態及び血栓溶解が含まれた。

2017 年 12 月 4 日、被験者は右ふくらはぎ筋膜の 4 コンパートメントの減張切開術を受けた。術後診断には、広範囲の腸骨大動脈及び両側下肢血液凝固、血栓溶解後の状態、並びに右ふくらはぎのコンパートメント症候群の症状が含まれた。2017 年 12 月 6 日、被験者の胸部 X 線画像から、両肺（左肺>右肺）の中央／下側に新規の軽度なもや／網目状の間質性突起が認められた。このもや／網目状の間質性の陰影は、軽度な間質性浮腫と考えられた。肺門周囲のもや及び肺静脈うっ血も認められた。これらの所見から、軽度な間質性浮腫があると考えられた。心臓がやや肥大していた。肺容量は、正常時と比較してやや減少していた。左横隔膜に非特異的で非対称な挙上が認められた。両肺底の軽度なもやは、軽度な両側後層胸水と考えられた。また、圧迫性無気肺により、両肺底（左肺>右肺）にわずかに密集した陰影が認められた。小結節、空洞、気胸、気縦隔症、気腹又は新規の骨格病変は認められなかった。

2017 年 12 月 7 日、胸部 CT 検査では、胸部大動脈又は心室に明らかな血栓は認められなかった。肺塞栓、心嚢液貯留、気胸又は石化は認められなかった。下葉の圧迫性無気肺による胸水が右肺にわずかに認められ、左肺には胸水が認められた。骨盤部 CT 検査からは、血栓塞栓症の病因は判明できなかった。その他に、腎下大動脈、並びに総腸骨及び腸骨内動脈の軽度な動脈硬化性プラークと中央右外腸骨動脈の非血流制限解離が認められた。血行動態的に顕著な大動脈腸骨動脈狭窄、虫垂炎及び閉塞性尿路疾患は認められなかった。体液の過剰分泌に関連した胆嚢壁肥厚を伴う胆石症、皮下浮腫及び少量の腹水が認められた。両下肢の CT 検査では、両下肢に 3 つの血管の血流、第 3 分枝右深部大腿動脈閉塞の小後亜区域、右後脛骨動脈及び腓骨動脈の顕著な血流改善、足背動脈から遠位に再構築される内側右足底分枝の遠位塞栓が示された。また、腓骨及び後頸骨動脈の顕著な血流改善による左脚の 3 つの血管がすべての膝窩内動脈及び遠位膝窩動脈の欠陥を補っていることが示された。左足の血流は認められなかった。2017 年 12 月 8 日、右ふくらはぎ筋膜切開 X2 を灌注及び洗浄し、創傷の 80%超（合計 18 cm × 6 cm = 108 cm^2）のモビライゼーションを伴う内側筋膜切開の複合閉鎖術を実施した。第一閉鎖術として、創傷の 80%超（合計 12 cm × 4 cm = 48 cm^2）のモビライゼーションを伴う右側面ふくらはぎ筋膜切開時創傷の複合閉鎖術も実施した。末梢性虚血の発現時、被験者はラコサミドを服用しておらず、最後の服用から 23 日が経過していた。なお、末梢性虚血の発現時の併用抗てんかん薬は phenytoin で、その他の併用薬は Glucolex であった。更に、2017 年 11 月に glipizide が投与された。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 [a]	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
刺創	左下四半部刺創	2017 年 11 月 19 日/ 319 日	400 mg/日/ 40 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、19 歳の黒人男性で、体重は 111.8 kg、BMI は 33.4 kg/m^2、18 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は鼻出血及び頭痛であった。

本被験者は、2017 年 1 月 5 日に本治験に組み入れられ、2017 年 1 月 5 日にラコサミド 400 mg/日で投与を開始した。被験者は本治験を継続した。

刺創（CIOMS# 2017045657）：

2017 年 11 月 19 日、被験者は喧嘩の仲裁中に偶発的に刺し傷を負った。被験者は左下四半部の刺創のため、救急治療室を受診した。被験者は軽度から中等度の疼痛を認め、小腸が刺創からはみ出していたが、血行動態的に安定していた。左右の尺骨部の脈は正常であった。脚の可動も正常であった。被験者は外科手術を受け、合併症もなく成功した。治療薬として Zosyn、bacitracin、ephedrine、fentanyl、hydromorphone、lidocaine、methylthioninium、ondansetron、pethidine、promethazine、propofol、rocuronium、sodium chloride、suxamethonium、thrombin、Docuset、enoxaparin、esmolol、heparin、hydralazine、calcium carbonate、metoprolol、morphine、oxycodone、pantoprazole、paracetamol、piperacillen/tazobactum、salbutamol、Combivent、Influenza vaccine 及び ketorolac が投与された。刺創の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 319 日間服用していた。なお、刺創の発現時の併用抗てんかん薬は levetiracetam 及び zonisamide で、その他の併用薬はなかった。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 [a]	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
急性呼吸不全	急性呼吸不全	2018 年 5 月 29 日/ 280 日	700 mg/日/ 2 日間	高度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし
誤嚥性肺炎	誤嚥性肺炎	2018 年 5 月 29 日/ 280 日	700 mg/日/ 不明 [b]	高度/ 関連なし	不明/ 用量変更なし
てんかん重積状態	てんかん重積状態	2018 年 5 月 29 日/ 280 日	700 mg/日/ 1 日間	高度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

b　正確な消失日が報告されなかったため、持続期間は算出できなかった

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、23 歳の白人女性で、体重は 51.3 kg、BMI は 21.4 kg/m^2、12 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は便秘、協調運動異常、下痢、構語障害、悪心、嚢状腺様上皮腫、労作性呼吸困難、聴力低下、口渇、耳鳴、関節痛、不安、うつ病、記憶障害、寝汗、浮動性めまい、リビドー減退、頭痛、片頭痛、リンパ節症、睡眠障害及び視力障害であった。報告（CIOMS# 2018025099）によると、この他の既往歴として神経過敏、稀尿、会話障害及び嘔吐があった。

本被験者は、2017 年 8 月 23 日に本治験に組み入れられ、2017 年 8 月 23 日にラコサミド 400 mg/日で投与を開始した。被験者は追跡不能のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2018 年（日付不明）、最終来院日は 2018 年 5 月 24 日であった。

急性呼吸不全、誤嚥性肺炎、てんかん重積状態（CIOMS# 2018025099）：

2018 年 5 月 29 日、被験者はてんかん重積状態、急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎を発現した。被験者はてんかん重積状態のため、入院した。誤嚥性肺炎の治療薬として sultamicillin、amoxicillin 及び clavulanic acid、てんかんの治療薬として fentanyl、levetiracetam、lorazepam 及び propofol が投与された。詳細情報は入手できなかった。急性呼吸不全、誤嚥性肺炎及びてんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 700 mg/日を 62 日間服用していた。なお、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎及びてんかん重積状態の発現時の併用抗てんかん薬は topiramate で、その他の併用薬はなかった。

被験者番号：[redacted]

重篤な有害事象一覧

基本語	医師記載用語	発現日/ 発現までの日数 [a]	発現時の投与量/ 持続期間	重症度/ 因果関係	転帰/ 治験薬の処置
硬膜下血腫	急性大脳半球間硬膜下血腫	2018 年 1 月 20 日/ 781 日	300 mg/日/ 31 日間	中等度/ 関連なし	回復/ 用量変更なし

a　本治験の治験薬初回投与日を 1 日目とした発現時の日数

基本語、医師記載用語：MedDRA ver. 16.1

本被験者は、34 歳の白人女性で、体重は 73.0 kg、BMI は 25.9 kg/m^2、19 歳にてんかんと診断された。既往歴・合併症は頭痛及び高血圧であった。報告（CIOMS# 2018003356）によると、この他の既往歴として 2 型糖尿病、多嚢胞性卵巣及び胆嚢切除があった。

本被験者は、2015 年 12 月 2 日に本治験に組み入れられ、2015 年 12 月 2 日にラコサミド 50 mg/日で投与を開始した。被験者は本治験を継続した。

硬膜下血腫（CIOMS# 2018003356）：

2018 年 1 月 19 日、被験者は 2 杯飲酒した。2018 年 1 月 20 日の朝、被験者は出勤の準備中に痙攣発作を発現した。被験者は混乱し、舌を噛んだ。被験者は正常状態に戻ったので、出勤した。被験者は勤務中に新たな痙攣発作を発現した。被験者は意識消失して転倒し、頭を打った。被験者は近医での頭部 CT 検査中にも、別の痙攣発作を発現した。当初、被験者は大脳半球間硬膜下血腫を伴う閉鎖性頭部損傷により痙攣発作を誘発する酩酊状態にあり、明確な血腫による周囲の圧迫はないと考えられた。また、被験者は頭皮裂傷があり、病院でステープル処置された。被験者は治療のため、規模の大きい病院に転院した。被験者は大発作痙攣及び急性大脳半球間硬膜下血腫と診断され、経過観察のため、入院した。被験者は血行動態的及び神経学的に安定しており、入院中に発作を発現しなかった。被験者は疲労していた。Tylenol、docusate、Pepcid、paracetamol、ketorolac、Norco、Vimpat、lactated Ringer’s infusion、sodium chloride infusion、Lamictal、Keppra、Prinivil、Zestril、Ativan、morphine injection、Zofran ODT、Senokot S 及び Topamax により、被験者の状態は良好にコントロールされた。同日の臨床検査では、プロトロビン時間が 13.7 秒（基準範囲：11.6～14.8 秒）、クレアチニンが 0.81 mg/dL（基準範囲：0.60～1.00 mg/dL）、クロールが 13 mmol/L（基準範囲：98～107 mmol/L）、カリウムが 3.6 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L）、ナトリウムが 139 mmol/L（基準範囲：136～145 mmol/L）、血小板数が 249 ×10^3/μL（基準範囲：140～440 ×10^3/μL）、ヘモグロビンが 12.6 g/dL（基準範囲：12～15.8 g/dL）、白血球数が 12.92 ×10^3/μL（基準範囲：4～12 ×10^3/μL）であった。2018 年 1 月 21 日、脳の CT 検査（造影剤なし）で大脳半球間硬膜下血腫の再分布、並びに副鼻腔炎の可能性が高い右上顎粘膜の肥厚及び体液を認めた。脳波検査の分析では、臨床的に相関のある通常の覚醒時脳波及び入眠時脳波を示した。2018 年 1 月 21 日の臨床検査では、白血球数が 5.64/μL、血小板数が 195/μL、ヘモグロビンが 10.7 g/dL、ナトリウムが 139 mmol/L、カリウムが 3.9 mmol/L、クレアチニンが 0.83 mg/dL、クロールが 115 mmol/L であった。2018 年 1 月 22 日の臨床検査では、lamotrigine 濃度が 7.7 μg/mL（基準範囲：2.5～15.0 μg/mL）で、ラコサミド濃度が 4.3 μg/mL（基準範囲：1.0～10 μg/mL）であった。被験者は安定しており、状態は改善した。同日、被験者は退院した。退院時の治療薬は Tylenol、Depo Provera、Norco、Vimpat、Lamictal、lisinopril 及び Topamax であった。2018 年 2 月 1 日、頭皮裂傷

に対するステープル除去を行った。2018 年 2 月 19 日、脳の CT 検査で大脳半球間硬膜下血腫の完全分離が認められ、新たな出血性変化は認められなかった。これ以上の追跡調査は不要であった。2018 年 2 月 21 日、頭部又は脳の CT 検査（造影剤なし）では大脳半球間硬膜下血腫はおおむね明瞭で、新たな出血性変化は認められなかった。硬膜下血腫の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日を 739 日間服用していた。なお、硬膜下血腫の発現時の併用抗てんかん薬は lamotrigine 及び topiramate で、その他の併用薬は lisinopril、medroxyprogesterone 及び Thomapyrin N であった。更に、硬膜外血腫の発現日と同日に Ditemer 及び levetiracetam が投与された。

2018 年 1 月 20 日、被験者は硬膜下血腫の発現日と同日に、非重篤な裂傷を発現した。裂傷の治療薬として ketorolac 及び sodium chloride が投与された。2018 年 2 月 1 日、裂傷は消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。